

Nuevas drogas y tratamiento de baja intensidad en leucemia mieloide aguda (LMA)

New drugs and low intensity treatment in acute myeloid leukemia (AML)

Fernández II

FUNDALEU

ifernandez@fundaleu.org.ar



ENFOQUE DEL
PACIENTE CON LMA
RECAÍDA/REFRACTARIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 34-40
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: LMA,
tratamiento,
nuevas drogas.

Keywords: AML,
treatment,
new drugs.

LMA es un desorden clonal de progenitores mieloides con características clínicas y biológicas muy heterogéneas.

Luego de décadas de investigación grandes avances han sido logrados en el entendimiento de la biopatología y de sus alteraciones moleculares que nos permiten estratificar a los pacientes (pts) en riesgos pronósticos^(1,2). Esto permitió el desarrollo de nuevas drogas que han sido evaluadas en ensayos clínicos con el objetivo de mejorar los pobres resultados obtenidos con el tratamiento de quimioterapia (Qt) estándar de inducción (Ind) conocido como 7/3 que ha permanecido sin cambios desde los últimos 40 años, seguido de consolidaciones (Cons) con altas

dosis de citarabina (AD ara-c) y trasplante alogénico (Talo). Con los tratamientos tradicionales utilizando Qt intensiva sólo el 40% de los pacientes (pts) menores de 60 años sobreviven a más de 5 años y los pts que no pueden recibir Qt agresiva que son tratados con bajas dosis de Qt o con hipometilantes (HM) sólo sobreviven menos de un año^(3,4).

Las nuevas drogas han demostrado actividad clínica como simples agentes o en combinación con Qt estándar de Ind y Cons, al diagnóstico o de rescate en la recaída⁽⁵⁾.

Estas drogas incluyen nuevas quimioterapias como CPX-531 y el vosaroxin, nuevos HM, inhibidores de FLT3 (IFLT3), inhibidores de IDH (IIDH), inhi-

bidores de Bcl2 (IBcl2) y anticuerpos monoclonales (AcMo).

Durante el 2017 y luego de varios años sin la aprobación de nuevas drogas para la LMA, la FDA ha aprobado el IFLT3 de primera generación llamado midostaurina (Rydapt), el CPX-351 (Vyxeos), el inhibidor de IDH2 llamado enasidenib (Idhifa) y la reaprobación del AcMo anti CD33 conocido como gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg).

Nuevas formulaciones de drogas citotóxicas

Estas nuevas formulaciones tienen mecanismos de acción similares a la QT, pero serían más eficaces y menos tóxicas.

CPX-351 es una droga con una formulación liposomal del 7+3 en una relación de proporción molar 5:1 dentro de liposomas que permite reducir la toxicidad extramedular y aumentar la exposición a las células leucémicas logrando máximo sinergismo. Fue aprobada recientemente por la FDA para pts mayores de 60 años con diagnóstico de LMA secundaria aptos para recibir Qt de Ind luego de un estudio de fase (F) III que demostró una eficacia superior cuando se lo comparó con 7/3 en sobrevida global (SG), sobrevida libre de eventos (SLE), remisión completa (RC) y RC+ RC indeterminada (RCi). La mortalidad fue más baja en la rama de CPX 351 y la seguridad fue comparable al 7/3. Aunque la recuperación fue probablemente más prolongada, los resultados post Talo favorecen su uso. Puede ser considerado el tratamiento estándar de primera línea para pts entre 60 a 75 años con LMA de alto riesgo que son candidatos para altas dosis de Qt⁽⁶⁾.

Vosaroxin es una droga derivada de las quinolonas, con un mecanismo similar a las antraciclinas; es un inhibidor potente de la topoisomerasa II que se intercala al ADN induciendo roturas de cadena doble, con arresto de la célula en G2, induce apoptosis independiente del p53 y es metabolizado mínimamente no produciendo radicales libres implicados en la cardiotoxicidad, siendo una ventaja sobre las antraciclinas. Ravandi y colaboradores (col) publicaron en Lancet Oncology en 2015 el estudio VALOR⁽⁷⁾ adonde randomizaron pts a recibir vosaroxin a dosis de 90 mgs/m² más ara-c a dosis de 1g/m² por 5 días (ds) vs ara-c sola, los pts podían recibir una 2ª Ind si fallaban a la primera, recibieron Cons en RC o RCi y seguidos para SG, presentaron mayores efectos

adversos con mayor tasa de neutropenia y neutropenia febril, no hubo diferencias en mortalidad entre los 30 y 60 ds; el estudio VALOR demostró que prolonga la SG en pts con LMA recaídas o refractarias (r/r) particularmente en pts mayores de 60 años sin diferencias en la mortalidad a los 30-60 ds, aunque los pts mayores de 60 años presentaron mayor tasa de estomatitis y posterior infección, por lo que la dosis apropiada y la selección de pts será crucial para determinar el futuro rol del vosaroxin en la LMA. Fue solicitada su aprobación por el EMA y está en investigación su asociación a ara-c o decitabina para pts con diagnóstico de LMA.

Nuevos HM

Desde el 2004 se ha incrementado el uso de HM como azacitidina y decitabina para pts mayores con LMA vs Ind estándar.

Dombret H. publicó en Blood⁽⁸⁾ que azacitidina mejora significativamente la SG con diferencias de 12.5% a un año y sabemos que puede mejorar las respuestas en aquellos con alteraciones moleculares como TET2, IDH1, TP53; recientemente fue publicado en NEJM⁽⁹⁾ la mejor respuesta de pts con LMA que tenían mutación para p53 tratados con 10 ds de decitabina, pero no se demostró beneficio en la SG.

Guadecitabine (SGI-110) es un HM de 2ª generación que, a diferencia de la decitabina, aumenta el tiempo de exposición a las células leucémicas, por lo que llevaría a una mejor eficacia. En un estudio Fase I/ II⁽¹⁰⁾ demostró ser bien tolerado con efectos indeseables comunes como neutropenia y fiebre, anemia, trombocitopenia, neumonía y reacción en el sitio de aplicación. Sería una opción para pts ancianos con LMA no aptos para tratamiento intensivo. La dosis de 60 mgs/m², sc d 1 a 5 está siendo investigada en FIII en pts con diagnóstico nuevo de LMA no aptos para tratamiento intensivo conocido como Astral-1 y, para pts r/r, Astral-2⁽¹¹⁾.

HM orales como es la azacitidina oral conocida como CC-486⁽¹²⁾ con la desventaja de que sería posiblemente inviable en la circulación porque la citidinadeaminasa deamina la droga al pasar por el estómago y el hígado, disminuyendo la absorción. Muchas presentaciones se realizaron desde el 2007 en pts r/r que ya recibieron azacitidina o decitabina con alguna mejoría, pero con resultados aún no concluyentes.

ASTX727 es una decitabina oral en combinación con E7727, que es un inhibidor de citidinadeaminasa que permite que la droga sea metabolizada prontamente y alcance los niveles deseados a nivel celular, pero con resultados en estudios de F I aún tempranos⁽¹³⁾.

En conclusión, las drogas citotóxicas siguen siendo de vital importancia para el tratamiento de pts con LMA y nuevas opciones están disponibles, especialmente para pts mayores. Los HM representan la columna vertebral de la terapia para pts no aptos para tratamiento intenso en pts con LMA y su asociación con nuevos agentes son muy promisorios. Los HM orales aumentarían la posibilidad del su uso en combinación con otras terapias.

Nuevos dianas terapéuticas moleculares

IFLT3 (FMS like tirosinekinase 3)

Existen dos tipos principales de mutaciones: FLT3-ITD (duplicación en tándem dentro del dominio de yuxtamembrana de dicho receptor) (25-30% de casos) y FLT3-TKD (mutaciones puntuales del dominio de tirosinquinasa), especialmente en pts con cariotipo normal. Por otra parte, la mutación de FLT3-ITD puede coexistir con otras mutaciones, como PNM1.

Dado el impacto pronóstico y la alta tasa de mutaciones del FLT3 en LMA, la inhibición de esta tirosina quinasa ha sido reconocida como un potencial blanco terapéutico en LMA. Estas moléculas compiten por el ATP en el sitio de unión activo del dominio de la quinasa inhibiendo la habilidad de la proteína a ser fosforilada y disminuyendo la actividad de dicha proteína⁽¹⁴⁾.

Sorafenib

El sorafenib es un inhibidor de primera generación no específico para FLT3 porque inhibe también a otros blancos potenciales como RAF, PDGFRb, VEGFR, c-KIT, RET, tiene actividad contra FLT3-ITD, pero no contra las mutaciones de FLT3-TKD. Rolling y col reportaron un estudio fase II randomizado placebo controlado (SORAML) donde se evaluó el agregado de sorafenib a Qt convencional de Ind, Cons y mantenimiento en 267 pts independiente del estado mutacional del FLT3 en pts de 60 años o menores con diagnóstico reciente de LMA; los pts fueron randomizados a recibir 2 ciclos de Qt 7+3 de

Ind, seguidos de 3 ciclos de altas AD de ara-c como Cons en combinación con sorafenib (400 mg dos veces al día) o placebo. Los pts asignados al grupo de sorafenib recibieron 12 meses de mantenimiento con sorafenib luego de la última Cons; después de 3 años, la SLE fue lograda en el 40% de pts en el grupo de sorafenib vs 20% en placebo (*hazard ratio* -HR- no ajustado de 0.64); la toxicidad fue significativamente mayor en el grupo de sorafenib con grado 3-5 de diarrea (11 pts), *rash* (7 pts), fiebre y sangrado (7 pts). Solamente el 17% de los pts enrolados eran FLT3-ITD.

El agregado de sorafenib mostró una mejoría en la SLE comparada con placebo (mediana de 21 vs 9 meses -ms-). Similarmente a 3 años la SLE fue significativamente mejor con sorafenib (40% vs 22%, $p=0.013$) y la sobrevida libre de recaída (SLR) fue de 56% para sorafenib vs 38% para el grupo placebo, sin embargo no mostraron mejoría en la SG. A 60 días la mortalidad fue del 6% en ambos grupos. Una posible explicación de dichos resultados significativos, incluso en pts con FLT3 no mutado, es que el sorafenib inhibe otras kinasas como RAF, PDGF y c-KIT. La falta de ventaja en la SG puede ser debida a que una alta proporción de los pts en el grupo placebo fueron sometidos a Talo 79 (59%) de 133 vs 68 (51%) de 133, aunque en el análisis censoreado para pts trasplantados no demostró beneficio al agregado del sorafenib⁽¹⁵⁾.

La asociación de sorafenib más HM está siendo investigada.

En un estudio de fase II, Ravandi y col combinaron sorafenib con azacitidina en 43 pts con LMA FLT3 mutado, la mitad de los pts habían recaído luego de un esquema de Qt, el resto eran refractarios a Ind o nunca habían recibido tratamiento, 7 habían realizado Talo, las respuestas globales fueron del 46% incluyendo 6 (16%) de RC y 10 (27%) RCi, la mediana de SG fue de 6,2 ms, los respondedores tenían mayores SG comparados con los no respondedores⁽¹⁶⁾.

Muppidi y col. usaron sorafenib y decitabina en 6 pts con LMA r/r con respuestas globales (RG) de 83% (5 pts) con una mediana de SG de 155 ds. Cuatro de los 5 pts lograron RCi⁽¹⁷⁾.

El sorafenib como mantenimiento post trasplante ha sido evaluado en un número pequeño de estudios. Chen y col. publicaron los resultados del primer estudio de fase I de sorafenib como mantenimiento

post Talo en 22 pacientes con LMA FLT3 ITD en RC 1 ó RC 2. Demostraron que el sorafenib es seguro utilizándolo post Talo, la dosis máxima tolerada fue de 400 mg dos veces por día; a un año la SLE fue de 85% y la SG de 95% después del trasplante comparado con controles históricos⁽¹⁸⁾.

Midostaurina

Midostaurina es otro inhibidor de primera generación de multikinasa, activo contra las dos mutaciones FLT3-ITD, TDK y además contra VEG-FR-2-PKC, c-KIT y PDGFRb.

Fue aprobada el 28 de abril de 2017 por la FDA y en septiembre por la EMA para pts con LMA de reciente diagnóstico FLT3-ITD y TDK asociada a Qt de Ind (ara-c y daunorrubicina) y Cons (AD de ara-c) basados en el trabajo de Stone y col., que demostraron que midostaurina más Qt estándar en pts menores de 60 años con diagnóstico reciente de LMA FLT3 mutado puede prolongar la SG; en el NEJM de junio de 2017 fueron publicados los resultados finales de este estudio clínico de FIII (RATIFY *trial*), los pts fueron randomizados a recibir Qt estándar más midostaurina (50 mg 2 veces al día por 14 ds del día 8 al 22 en cada ciclo) o placebo; los pts que estaban en RC post Cons recibieron mantenimiento con midostaurina o placebo.

Un total de 717 pts fueron randomizados, 360 fueron asignados al grupo de midostaurina y 357 al grupo placebo, 214 pts tenían el subtipo de FLT3-ITD con carga alélica alta (>0.7) y 314 pts tenían carga alélica baja (0.05-0.7), 162 pts tenían la mutación FLT3-TKD. En datos no censurados la mediana de SG fue de 74,7 ms con midostaurina vs 25,6 ms con Qt sola (HR, 0.77; 95% CI, 0.63-0.95; p=.016). A 5 años la tasa de SG fue de 50.09% para midostaurina y 43.9% para el grupo placebo. La mediana de SLE con midostaurina fue 8.2 ms vs 3.0 ms con placebo (HR, 0.78; 95% CI, 0.66-0.93; p=.004). La SLE con midostaurina fue 27.5% vs 19.3% con placebo.

En ambos en el análisis primario y en el análisis en el cual los datos de los pts que sufrieron trasplante fueron censurados, el beneficio de midostaurina fue consistente a través de todos los subtipos de FLT3. La tasa de efectos adversos severos fue similar en los 2 grupos. La conclusión fue que el agregado de midostaurina a la Qt estándar prolongó significativamente la SG y la SLE entre los pts con FLT3 mutados, incluso en pts con la mutación TKD⁽¹⁹⁾. Como con sorafenib y con los resultados de RATI-FY se deberá

evaluar su uso en el Talo y su asociación a HM.

Los resultados de ensayos clínicos que se están llevando a cabo se aguardan para demostrar la utilidad de IFLT3 de primera generación para pts mayores asociados a azacitidina y decitabina y el rol del uso de estos inhibidores pre y post TALO para tratamiento o prevención de la recaída.

Quizartinib y gilteritinib:

Además de los IFLT3 de primera generación están ya en FIII los de 2ª generación como el quizartinib y el gilteritinib.

El quizartinib (AC220) es un IFLT3 muy activo. En un estudio randomizado de FII y en un estudio de FIII que se está llevando a cabo actualmente en pts de 18 a 75 años mostró tasas de RC del 5% y del 53% en pts RCi, con respuestas de corta duración pero aumentándoles la posibilidad de realizar Talo. En ASH del 2016 se presentó un trabajo en primera línea de quizartinib asociado a azacitidina con 25 a 30% de tasas de respuestas con cerca del 75% de RCi⁽²⁰⁾.

El gilteritinib (ASP22115) es un potente IFLT3-ITD, TKD y contra la mutación Axl, mínimamente contra la mutación del c-KIT. Estudios de FI y II permitieron identificar la dosis de 120 a 200 mgs por día vía oral para el inicio de estudios de FIII, las RC y RCi son de alrededor del 50%, con baja toxicidad. Actualmente el Dr. Ravandi está llevando a cabo un estudio de FIII en pts recaídos utilizando gilteritinib vs una droga de investigación.

IDH 1 y 2

Los inhibidores de las mutaciones de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1 ó 2 han surgido como los agentes nuevos más prometedores en pts r/r o con LMA de reciente diagnóstico; los inhibidores actúan como agentes de diferenciación remedando al ácido all trans retinoico y el trióxido de arsénico en pts con leucemia promielocítica aguda (LPMA). La expresión de la mutación de IDH 1 ó 2 en pts con LMA aumenta la metilación del ADN, lo que produce un bloqueo en la diferenciación mieloide, los inhibidores de IDH permiten que progrese la diferenciación a través de vías normales, lo que podría producir, como en la LPMA, el síndrome de diferenciación⁽²¹⁾. Las mut de IDH se encuentran en el 20% de pts con LMA (IDH 1 6 a 8% e IDH 2 10 a 15 %), aumenta la incidencia en pts mayores con citogenético normal y con mutaciones de FLT3 y en el 21 al 30 % de pts

con NPM1, se asocia también a pts con neoplasias mieloproliferativas que progresan a LMA. El valor pronóstico de estas mutaciones es controvertido; casi exclusivas de LMA con traslocaciones del CBF que le confieren buen pronóstico, Paschka y col⁽²²⁾ demostraron que la mutación de IDH 1 y 2 les confiere pronóstico pobre a pts con citogenético normal con NPM1 mutado y FLT3 no mutado. Patel y col⁽²³⁾ demostraron que los pts que tenían cariotipo normal sin la presencia de FLT3 pero con la presencia de la mutación de NPM1 y IDH 2 tuvieron una tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 80%. El verdadero impacto pronóstico de las diferentes mutaciones del IDH 1 y 2 requiere más investigaciones y estaría relacionado a la coexistencia de otras mutaciones y al uso de esquemas de tratamientos específicos.

Los inhibidores específicos de IDH 1 y 2 son orales, los ensayos clínicos están siendo evaluados de AG-221 (IDH2) y AG-120 (IDH1)⁽²⁴⁾, existen otros IDH en etapas tempranas de investigación.

En agosto del 2017 la FDA aprobó el IIDH2 llamado enasidenib para pts adultos con LMA r/r con la presencia de la mutación de IDH 2 basados en el trabajo de Stein⁽²⁵⁾ quienes trataron a 160 pts con tasas de RG considerando RC, RCi RP y mejorías hematológicas del 37% como monodroga con muy buena tolerancia y baja toxicidad y tasas de RC del 20% con respuestas durables de 7 a 10 meses.

Resultados similares están siendo obtenidos en un estudio de F Ib con el IIDH1 el AG120. Ensayos clínicos están siendo llevados a cabo utilizando IIDH con azacitidina o decitabina en pts mayores con LMA tanto como en pts jóvenes en combinación con 7/3.

Inhibidor selectivo de Bcl-2: ABT199 o venetoclax

La vía del Bcl-2 es un grupo de familias que bloquean la apoptosis o sea la muerte celular programada. La sobreexpresión del Bcl-2 permite a las células neoplásicas evadir la apoptosis secuestrando proteínas pro apoptóticas, el venetoclax se une al Bcl2 liberando las proteínas proapoptóticas, restaurando la apoptosis⁽²⁶⁾. En un estudio multicéntrico de FII las respuestas globales en 32 pts considerando RC y RCi fueron cercanas al 20%⁽²⁷⁾. En un estudio expandido de FII se está combinando con azacitidina o decitabina⁽²⁸⁾; la dosis de venetoclax ha sido establecida entre 400 y 800 mgs en pts con una mediana de edad de 75 años con alteraciones cito-

genéticas desfavorables o LMA secundarias y se obtuvieron tasas de RC y RCi entre 60 y 65% en datos nuevos siendo las tasas de alrededor del 30% en pts tratados sólo con HM, por lo que los resultados son muy alentadores. La toxicidad principal fue la neutropenia, que parece ser menor a dosis de 400 mgs, la mortalidad temprana fue del 5 a 7%; la droga fue bien tolerada, estando en desarrollo el inicio de F III AH presentó en ASH de 2016 la combinación con bajas dosis de ara-c.

Anticuerpos monoclonales

En el año 2000 la FDA aprobó el anticuerpo monoclonal gemtuzumab ozogamicin (GO-Mylotarg) para pts añosos con diagnóstico de LMA r/r y fue retirado del mercado voluntariamente por Pfizer en el año 2010 por un ensayo que no mostró beneficio y por la alta toxicidad relacionada a la hepatotoxicidad, produciendo alta incidencia de enfermedad veno oclusiva (EVO), llamada ahora síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), quizá producida por la alta dosis del GO comparada con la Qt.

El primero de septiembre del 2017 fue nuevamente aprobada por la FDA para pts adultos con nuevo diagnóstico de LMA y en niños mayores de 2 años y adultos con diagnóstico de LMA r/r con expresión de CD33. La aprobación fue basada en los ensayos clínicos del ALFA-0701⁽²⁹⁾ que es un estudio de FIII multicéntrico randomizado para pts con diagnóstico de LMA a dosis de GO de 3 mgs/m² los días 1-4 y 7 en combinación con Qt vs Qt sola, con mejoría significativa de la SLE siendo de 17 ms vs 9.5 ms respectivamente (HR=0.56[95% CI:(0.42,0.76)], otro estudio el AML-19⁽³⁰⁾ que es también un estudio de F III randomizado multicéntrico que compara el GO como monodroga en pts mayores vs el mejor tratamiento de soporte; la dosis del GO fue el día 1 de 6 mgs/m² y de 3 mgs/m² el día 8 y, si no tenían evidencias de progresión de enfermedad, recibían GO a dosis de 2 mgs/m² el día 1 cada 4 semanas, demostrando que mejoró significativamente la SG con una mediana de SG de 4.9 ms para los que recibían GO vs 3.6 ms para los que recibían el mejor tratamiento de soporte (HR =0.69[95%CI:0.53-0.90][2-sided p=0.005]). El MyloFrance-1.1, es un estudio de FII que evaluó 57 pts en primera recaída utilizando el GO a dosis de 3 mgs/m² los días 1-4 y 7 logrando en el 26% de los pts RC con una mediana de SLE de 11.6 ms. Los efectos adversos más comunes fueron

hemorragias infecciones, fiebre, náuseas, vómitos, constipación, cefalea, aumento de enzimas hepáticas, *rash* y mucositis.

Se sugiere el monitoreo de síntomas y signos de SOS. Otros anticuerpos monoclonales en estudio anti CD-33 son el SGN-CD33A (vadastuximab talirine) unido a un agente citotóxico diferente más potente, conocido como PBD, siendo más estable en la circulación, o sea no se libera en la circulación y es menos afectado por la glicoproteína-P; se une al CD33 introduciéndose en los lisosomas produciendo daño del DNA, impidiendo su reparación y llevando a la muerte celular. En estudios preclínicos utilizado como monodroga y asociado a hipometilantes demostró beneficios clínicos, siendo bien tolerado en pts mayores cuando se combinó con HM con baja tasa de mortalidad, remisiones más duraderas que las que se obtienen con HM solos (71% de RC + RCi)⁽³¹⁾. Se aguardan los resultados de un FIII: CASCADE comparando 33A más HM vs HM solos para pacientes no elegibles para realizar QT de Ind. Existen otros anticuerpos en investigación: lintuzimab, el cual está combinado con un radioisótopo ¹³¹yodo o ⁹⁰itrio. En investigación también existe la asociación de un AcMo con CD33 y antígenos de linfocitos T: AMG330, CD33/CD3 unidos a células T (BiTE).

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Raffo y Varifarma en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Network CGAR. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Eng J Med.* 2013;368(22):2059-74.
2. Papaemmanuil E, Bullinger L, Gaidzik V et al. Genomic classification and prognosis in acute Myeloid Leukemia. *N Eng J Med.* 2016;374(23):2209-21.
3. Stein E, Tallman M. Emerging therapeutic drugs for AML. *Blood.* 2016;127(1):71-8.
4. Player L, Stauder R, Girshikofsky M et al. Azacitidine front-line in 339 patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: comparison of French-American-British and World Health Organization classifications. *J Hematol Oncol.* 2016;9(1):39.
5. Stein E, Tallman M. Emerging therapeutic drugs for AML. *Blood.* 7;127:71-78.
6. Lancet J, Uy J, Cortés J et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *J Clin Oncology.* 2016;34(suppl; abstr 7000.).
7. Ravandi F, Sayar H, Lancet J et al. Vasaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational phase 3 study. *Lancet Oncology.* 2015;16(9):1025-36.
8. Dombret H, Seymour J, Butrym A et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood.* 2015;123(3):291-299.
9. Welch J et al. Decitabine and TP53 mutations in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2016;375:2023-2036.
10. Kantargian H et al. ASH 2015. Abstract 458.
11. Kantargian H et al. ASH 2015. Abstract 455.
12. García Manero G et al. ASH 2016. Abstract 905.
13. Savonarola M et al. EHA 2016. Abstract P 253.
14. Meshinchi M, Appelbaun F. Structural and functional alterations of FLT3 in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2009;15:4263-9.
15. Rolling C, Serve H, Huttmann A et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SORAML): a multicenter phase 2, randomized controlled trial. *Lancet Oncology.* 2015;16:1691-1699.

16. Ravandi F, Alatar LM, Grunwald MR et al. Phase II study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood*. 2013;121:4655-4662.
17. Muppidi MR, Portwood S, Griffiths EA et al. Decitabine and sorafenib therapy in FLT-3 ITD-mutant acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15:573:579.
18. Chen YB, Li S, Lane AA et al. Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:2042-2048.
19. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BS et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with an FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017 Jun;23:1-10.
20. Abdellal W, Borthakur G, García Manero G et al. The combination of quizartinib with azacitidine or low dose cytarabine is highly active in patients with FLT3-ITD mutated myeloid leukemias: interim report of a phase I/II trial. *Blood*. 2016;128(22):1642.
21. Birendra K, DiNardo C. Evidence for clinical differentiation and differentiation syndrome in patients with acute myeloid leukemia and IDH1 mutations treated with the targeted mutant IDH1 inhibitor, AG-120. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(8):460-5.
22. Paschka P, Schlenk R, Gaidzik V et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:3636-43.
23. Patel J, Gonen M, Figueroa M et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366:1079-89.
24. Tallman M et al. Phase III randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of AG-221 vs conventional care regimens (CCR) in older patients with advanced acute myeloid leukemia (AML) with isocitrate dehydrogenase (IDH)-2 mutations in relapse or refractory to multiple prior treatments: the IDHENTIFY trial. *ASCO 2016*, abstr.TPS7074.
25. Stein E, DiNardo C, Pollyea D et al. Edasidenib in mutant-IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130:722-731.
26. Pan R, Hogdal L, Benito J et al. Selective BCL-2 inhibition by ABR-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*. 2014;4(3):362-375.
27. Konopleva M, Potluri J, Chila B et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1106-17.
28. Pollyea D, Thirman M, Letai A et al. Results of a phase 1b study of venetoclax plus decitabine or azacitidine in untreated acute myeloid leukemia patients >65 years ineligible for standard induction therapy. *J Clin Oncol*. 2016;suppl;abstract 7009.
29. Castaigne S et al. Final Analysis of the ALFA 0701 Study. *Blood*. 2014; 124: abstract 376.
30. Amadori S, Suci S, Selleslag D et al. Gemtuzumab Ozogamicin versus Best Supportive Care in Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol*. 2016.Mar 20;34(9):972-9.
31. Fathi A et al. *EHA 2016*. Abstract 8503